

## Orale Formulierungen des Desoxypeganins und deren Anwendungen

Die Erfindung betrifft orale filmförmige Arzneimittelformulierungen zur Verabreichung von Desoxypeganin, dessen Salzen und Derivaten, sowie die Verwendung dieser Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen.

Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin; Summenformel  $C_{11}H_{12}N_2$ ) kommt in Pflanzen der Familie Zygophyllaceae vor; aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wird Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gezählt. Daneben wirkt es auch als Monoaminoxidase-Hemmer. Desoxypeganin (andere Bezeichnung: Desoxyvasicin) wird als Arzneistoff für therapeutische Zwecke in Betracht gezogen, so z. B. zur Behandlung der Drogensucht und Drogenabhängigkeit (DE-A 199 06 978), zur Therapie der Nikotinabhängigkeit (DE-A 199 06 979) und Alkoholabhängigkeit (DE-A 199 06 974), zur Behandlung von psychiatrischen oder zerebralen Krankheitsercheinungen (DE-A 101 19 863), zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz (DE-A 199 06 975), der klinischen Depression (DE-A 101 63 667) oder der Schizophrenie (EP-B 0 584 285), sowie zur Prophylaxe gegen Vergiftungen durch phosphororganische Cholinesterase-Hemmer (DE-A 199 24 951) oder zur Behandlung des chronischen Müdigkeitssyndroms (US 5 312 817).

Die Gewinnung von Desoxypeganin erfolgt vorzugsweise durch Isolierung aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) oder durch chemische Synthese (z. B. SARGAZAKOV et al.; Khim. Prir. Soedin. 4 (1990), 506-507; MORRIS et al.; J. Amer. Chem. Soc. 57 (1935), 951-954). Desoxypeganin ist der pharmazeutischen Wissenschaft aus der Literatur sowie insbesondere durch Patentschriften bekannt.

Die Verwendung herkömmlicher Darreichungsformen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Suspensionen oder Lösungen, zum Zwecke der oralen Applikation von Desoxypeganin hat den Nachteil, dass Desoxypeganin überwiegend aus dem Darm resorbiert wird, wobei es der "First-Pass"-Metabolisierung unterliegt. Zudem sind die genannten Darreichungsformen nicht oder nur bedingt anwendbar bei Personen, denen das Schlucken Schmerzen bereitet oder die sich weigern, derartige Medikamente zu schlucken.

Deshalb ist vorgeschlagen worden, Desoxypeganin mittels eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) zu verabreichen (DE-C 199 06 977). Nachteilig ist dabei, dass therapeutisch wirksame Plasmaspiegel erst mit einer erheblichen zeitlichen Verzögerung aufgebaut werden. Bei vielen Anwendungsfällen kommt es aber auf einen möglichst raschen Wirkungseintritt an.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, Darreichungsformen für die Verabreichung von Desoxypeganin (oder eines Salzes oder Derivates davon) bereitzustellen, die zur Behandlung der eingangs genannten Krankheiten und Krankheitssymptome geeignet sind. Dabei sollen die erwähnten Nachteile von bekannten Darreichungsformen, insbesondere Tabletten, möglichst vermieden werden.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass diese Aufgaben durch filmförmige Arzneimittel, sowie durch die Verwendung solcher Arzneimittel zur Behandlung der in den Ansprüchen 16 bis 24 genannten Krankheiten und Krankheitssymptome gelöst werden.

Die erfindungsgemäßen oralen filmförmigen Arzneimittel (auch "wafer" genannt) ermöglichen überraschenderweise die transmucosale Resorption von Desoxypeganin (und dessen Salzen oder Derivaten) im Bereich der Mundschleimhaut. Vor-

zugsweise werden die filmförmigen Arzneimittel buccal oder sublingual appliziert. Mittels der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird die First-Pass-Metabolisierung weitgehend verhindert, und es wird ein schneller Wirkungseintritt ermöglicht (innerhalb von ca. 5 s bis 10 min). Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden in die Mundhöhle appliziert, woraufhin der/die Wirkstoff(e) infolge der Einwirkung von Speichelflüssigkeit aus der filmförmigen Zubereitung freigesetzt und nachfolgend über die Mundschleimhaut resorbiert wird/werden. Die Erfindung beinhaltet auch muco-adhäsive filmförmige Zubereitungen, die auf die Mundschleimhaut appliziert werden und dort zumindest zeitweise haften bleiben. In diesem Fall kann die Wirkstoffabgabe zusätzlich direkt über den Schleimhautbereich der Applikationsstelle erfolgen, wo die filmförmige Zubereitung in direktem Kontakt mit der Mundschleimhaut steht.

Obwohl die orale, insbesondere buccale oder sublinguale, Verabreichung bevorzugt wird, erstreckt sich die Erfindung auch auf Darreichungsformen, die zur Applikation auf andere Schleimhautoberflächen (z. B. rektal, vaginal oder intranasal) des menschlichen oder tierischen Körpers bestimmt sind und die transmucosale Verabreichung von Desoxypeganin ermöglichen.

Vorteilhaft ist, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel auf einfache, unauffällige und sichere Weise verabreicht werden können, da anders als bei Tabletten keine zusätzliche Flüssigkeit zur Einnahme benötigt wird. Insbesondere werden filmförmige Zubereitungen von geringer Dicke (z. B. weniger als 0,1 mm) von den zu behandelnden Personen als angenehm empfunden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Desoxypeganin vorzugsweise in Form eines seiner wasserlöslichen, pharmazeutisch akzeptablen Salze; Desoxypeganin-

Hydrochlorid und Desoxypeganin-Hydrobromid werden besonders bevorzugt. Jedoch kann Desoxypeganin auch in Form seiner freien Base in den Arzneimitteln enthalten sein. Die Erfindung sieht ferner die Verwendung von Desoxypeganin-Derivaten vor, gegebenenfalls in Form von pharmazeutisch akzeptablen Salzen.

Desoxypeganin und dessen Salze können nach einem der eingangs erwähnten Verfahren hergestellt oder isoliert werden, oder im Handel erworben werden.

Als Derivate des Desoxypeganins kommen beispielsweise folgende in Betracht:

7-Bromodesoxy-peganin (Synthetic Communs. 25(4), 569-572 (1995));

7-Halo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganine (Drug Des. Disc. 14, 1-14 (1996); Halo = Br, Cl, F oder J), sowie die in Ind. J. Chem. 24B, 789-790 (1985) beschriebenen Derivative des Desoxypeganins.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können wahlweise eine Kombination von zwei oder mehreren der vorgenannten Wirkstoffe oder -Salze enthalten.

Nach einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel zusätzlich mindestens einen weiteren Wirkstoff enthalten, abgestimmt auf die jeweilige Indikation. Hierfür kommen insbesondere Wirkstoffe aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren in Betracht, die Galanthamin, Pyridostigmin, Physostigmin, Neostigmin, sowie die pharmazeutisch akzeptablen Salze der vorgenannten Wirkstoffe umfaßt.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Arzneimittel zusätzlich mindestens einen Wirkstoff enthalten, der nicht aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren ausgewählt ist; beispielsweise können filmförmige Zubereitungen,

die zur Behandlung des Nicotin-Abusus verwendet werden, zusätzlich Opiat-Antagonisten enthalten.

Der gesamte Wirkstoff-Gehalt einer erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitung beträgt vorzugsweise 0,5 bis 40 Gew.-% beträgt, vorzugsweise 5 bis 30 Gew.-%. Die in einer einzelnen Zubereitung enthaltene Wirkstoffdosis liegt vorzugsweise im Bereich von 1 bis 500 mg, insbesondere 10 bis 300 mg.

Die filmförmigen Arzneimittel weisen vorzugsweise mindestens eine polymerhaltige Schicht auf, die als Wirkstoffreservoir dient, welche den/die Wirkstoff(e) enthält und diese(n) unter Einwirkung von Speichelflüssigkeit freisetzen kann, wobei der Polymeranteil in dieser polymerhaltigen Schicht 10 bis 90 %, vorzugsweise 20 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 60 Gew.-% beträgt.

Im einfachsten Fall besteht die erfindungsgemäße Zubereitung nur aus einer einzigen, wirkstoffhaltigen Schicht. Die Erfindung umfaßt aber auch Ausführungsformen, die einen zwei-, drei- oder mehrschichtigen Aufbau vorsehen, wobei mindestens eine Schicht wirkstoffhaltig ist. Die verschiedenen Schichten können sich hinsichtlich ihres Wirkstoff-Gehalts (Art, Konzentration), der mucoadhäsiven Eigenschaften, der Zerfallseigenschaften, der Löslichkeit etc. unterscheiden.

"Filmförmig" bedeutet, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel, anders als herkömmliche Tabletten, eine geringe Dicke aufweisen und vorzugsweise biegsam sind. Ferner sind sie im allgemeinen dazu befähigt, sich nach Feuchtigkeitsaufnahme an die unregelmäßige Oberflächenkontur der Mundschleimhaut anzupassen. Die gesamte Dicke der wirkstoffhaltigen Filme (im Zustand vor der Applikation) beträgt vorzugsweise 0,05 bis 3 mm, besonders bevorzugt 0,1 bis 1 mm, und insbesondere 0,1 bis 0,5 mm. Die einzelnen Arzneimittel

können beispielsweise eine runde, ovale, drei- bis viereckige oder vieleckige Flächenform aufweisen. Ihre Flächenausdehnung liegt vorzugsweise im Bereich von 0,5 bis 20 cm<sup>2</sup>, insbesondere im Bereich von 1 bis 10 cm<sup>2</sup>.

Polymere, die für die Herstellung der oben erwähnten Polymermatrix geeignet sind, können insbesondere aus der nachfolgenden Gruppe ausgewählt werden: Polyvinylalkohole; Polyvinylpyrrolidone; Polyvinylacetat; Polyethylenglykole; Polyethylenoxid-Polymere; Polyurethan; Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethacrylate; Poly(methylvinylethermaleinsäureanhydrid); Cellulose-Ether, insbesondere Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose, Na-Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose; Cellulose-Acetate; Polysaccharide wie Stärke und Stärkederivate; natürliche Gummen; Alginate, Pectine, Gelatine. Die genannten Bestandteile können einzeln oder in Kombination verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können zusätzlich einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten, die dem Fachmann bekannt sind und insbesondere aus folgenden Gruppen ausgewählt werden können: Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester, polyethoxylierte Fettalkohole, Lecithin); Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin und andere Polyalkohole, höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol; Sorbitol, Mannitol und andere Zuckeralkohole, Dexpanthenol; Triglyceride), Füllstoffe (z. B. hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid, Zinkoxid, Kreide, Stärke); Farbstoffe; Süß- und Aromastoffe; Netzmittel; Konservierungsstoffe, pH-Regulatoren und Antioxidantien; Zerfallshilfsmittel; Substanzen, die die Schleimhautresorption verbessern (z. B. Fettsäuren und Fettsäure-Ester; mehrwer-

tige Alkohole wie Propandiol; Tocopherole; ätherische Öle wie Menthol).

Der Gewichtsanteil dieser Hilfsstoffe kann bis zu 60 Gew.-% betragen, insbesondere 5 bis 40 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung. Durch den Zusatz der genannten Hilfsstoffe, deren Wirkung dem Fachmann bekannt ist, können die chemischen oder physikalischen Eigenschaften der wirkstoffhaltigen Filme beeinflusst werden, wie z. B. Quellfähigkeit, Diffusionseigenschaften, mucoadhäsive Eigenschaften, Flexibilität, Zerfallsfähigkeit.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform sind die filmförmigen Arzneimittel mucoadhäsiv oder weisen zumindest eine mucoadhäsive Oberfläche auf, wodurch ein Festhaften an der Mundschleimhaut während der Applikationsdauer zu ermöglicht wird. Die mucoadhäsiven Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der die mucoadhäsive Schicht bildenden Polymers/ Polymere, sowie durch die relativen Anteile dieser Polymere, bestimmt; zusätzlich können diese Eigenschaften durch die genannten Hilfsstoffe (z. B. Füllstoffe, Weichmacher) modifiziert werden. Vorzugsweise ist die mucoadhäsive Schicht zugleich wirkstoffhaltig.

Ferner kann es vorteilhaft sein, eine mucoadhäsive Schicht mit einer nicht mucoadhäsiven Schicht zu kombinieren. Durch das Vorhandensein einer nicht-mucoadhäsiven Oberfläche kann ein unerwünschtes Anhaften an benachbarten Schleimhautbereichen (z. B. Zunge) verhindert werden.

Geeignete Polymere für die Herstellung einer mucoadhäsiven Schicht können aus den nachfolgend genannten Gruppen ausgewählt werden: Polyvinylalkohole; Gelatine; Polyvinylpyrrolidone; Polyacrylamid; Polyacrylate; natürliche Gummen; Stärke und Stärkederivate, Pullulan; Cellulose-Derivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose), Methylcellulose, Hydroxy-

ethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; sowie Kombinationen der vorgenannten Polymere.

Ferner können die mucoadhäsiven Eigenschaften durch geeignete, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe modifiziert werden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, dass das filmförmige Arzneimittel in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, löslich ist. Auf diese Weise kann eine schnelle Wirkstofffreisetzung erreicht werden. Dabei wird eine Ausführungsform bevorzugt, bei der die Auflösung innerhalb von 1 s bis 5 min, besonders bevorzugt innerhalb von 3 bis 30 s, erfolgt.

Alternativ kann das Arzneimittel als schnell zerfallende Darreichungsform formuliert sein, welches in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, schnell zerfällt, vorzugsweise innerhalb von 1 s bis 5 min, besonders bevorzugt innerhalb von 3 bis 30 s. Die Löslichkeit oder Zerfallsfähigkeit bezieht sich auf die in der Mundhöhle herrschenden Temperaturbedingungen (ca. 35 bis 40 °C).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zeichnen sich die filmförmigen Arzneimittel dadurch aus, dass sie innerhalb von 30 min, vorzugsweise innerhalb von 15 min, besonders bevorzugt innerhalb von 5 min, nach der Applikation den/die enthaltenen Wirkstoff(e) in einer solchen Menge in der Mundhöhle freisetzen, dass ein wirksamer Plasmaspiegel erreicht wird.

Falls die filmförmigen Zubereitungen eine längeranhaltende Wirkstoffabgabe ermöglichen sollen, werden diese vorteilhaft als mucoadhäsive, langsam lösliche oder langsam zerfallende Filme formuliert, die erst nach mehreren Stunden (z. b. nach 1 h, 6 h oder 12 bis 24 h) aufgelöst werden oder zerfallen. Die Erfindung umfasst auch filmförmige Arzneimittel, die in wässrigen Medien unter den genannten Bedingungen unlöslich oder nicht zerfallsfähig sind; in die-



sem Fall erfolgt die Wirkstofffreisetzung ausschließlich durch Diffusion des Wirkstoffs aus dem Film in die Umgebung. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt zeitlich verzögert, vorzugsweise über einen Zeitraum von bis zu 8 h, insbesondere bis zu 24 h. Eine Depot-Wirkung kann wahlweise auch dadurch erzielt werden, dass der Wirkstoff in Partikel (z. B. Polymerpartikel) eingekapselt ist, deren Hülle die Diffusion verlangsamt.

Ferner ist nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, dass eine filmförmige Arzneiform mindestens eine schnell zerfallende oder leicht lösliche Schicht sowie mindestens eine langsam oder nicht zerfallende (oder im wesentlichen unlösliche), vorzugsweise mucoadhäsive, Schicht aufweist, wobei diese beiden Schichten wirkstoffhaltig sind. Auf diese Weise kann eine schnelle Initialdosis mit einer Erhaltungsdosis des Wirkstoffs kombiniert werden.

Auch die genannten löslichen oder zerfallsfähigen Arzneimittel können, wie erwähnt, mit mucoadhäsiven Eigenschaften ausgestattet sein. Dadurch wird erreicht, dass eine solche Zubereitung solange am Applikationsort in der Mundhöhle festhaftet, bis sie aufgelöst oder zerfallen ist.

Die Löslichkeit und die Zerfallsfähigkeit werden im wesentlichen durch die Art des/der die jeweilige(n) Schicht(en) bildenden Polymers/ Polymere, sowie durch die relativen Anteile dieser Polymere, bestimmt; zusätzlich können diese Eigenschaften durch die genannten Hilfsstoffe (z. B. Füllstoffe, Weichmacher) modifiziert werden. Vorzugsweise ist die lösliche bzw. zerfallsfähige Schicht zugleich wirkstoffhaltig.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform sind die filmförmigen Arzneimittel in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, gelierbar oder quellfähig. Auf diese Weise

kann eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung erzielt werden.

Zur Herstellung von wasserlöslichen (oder zerfallsfähigen) filmförmigen Zubereitungen, oder Schichten solcher Zubereitungen, eignen sich insbesondere Polymere aus folgender Gruppe: Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Polyvinylacetat, Polyacrylsäure, Polyacrylate; Stärke und Stärkederivate, Dextran; Cellulose-Derivate (siehe oben; insbesondere Ethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose); Gelatine, und andere gelbildende Proteine; natürliche Gummen, Pectine, Alginate, Pullulan, Carrageenan, Xanthan, Traganth, Chitosan, Agar-Agar, Agarose. Die genannten Stoffe können einzeln oder in verschiedenen Kombinationen, auch in Kombination mit Hilfsstoffen, verwendet werden. Sie können ferner zur Herstellung der genannten gelierbaren oder quellfähigen Filme oder Schichten verwendet werden, wahlweise unter Verwendung von Hilfsstoffen.

Nach einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen als verfestigte Schäume vorliegen. Die Herstellung solcher Schäume ist beispielsweise in DE-A-100 32 456 beschrieben worden.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Arzneimittel können beispielsweise durch folgende Methode erhalten werden:

- Herstellung einer flüssigen Beschichtungsmasse (Lösung, Dispersion), die Polymer(e), Wirkstoff(e) und gegebenenfalls Hilfsstoffe enthält; unter Rühren und, falls erforderlich, Erwärmen;
- Beschichten dieser Masse auf eine inerte Unterlage (z. B. durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren), so dass eine dünne Filmschicht erhalten wird.
- Trocknen;

- Abtrennen von Dosiseinheiten gewünschter Flächengröße und Wirkstoffgehalt (z. B. durch Schneiden oder Stanzen).

Um einen aus zwei oder mehr Schichten aufgebauten Film zu erhalten, wird beispielsweise zuerst eine erste Schicht, wie oben beschrieben, hergestellt und getrocknet. Auf die getrocknete Schicht wird die Beschichtungsmasse für die zweite Schicht aufgetragen und getrocknet.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Arzneimittel können in vorteilhafter Weise zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen, die durch einen Mangel an Acetylcholin verursacht sind oder bei denen ein solcher Mangel auftritt, verwendet werden. Sie eignen sich ferner zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein Mangel von endogenen Aminen auftritt und/oder die durch eine Hemmung der Monoaminoxidase günstig beeinflusst werden können.

Insbesondere eignen sich die filmförmigen Arzneimittel zur Behandlung der eingangs erwähnten Krankheiten und Symptome, sowie für die genannten prophylaktischen Maßnahmen.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen können insbesondere für die medikamentöse Therapie folgender Krankheiten und Symptome verwendet werden:

Alzheimer'sche Krankheit (insbesondere Alzheimer-Demenz); Depression; Chronisches Müdigkeits-Syndrom, Schlafstörungen; Schizophrenie; Manie; Parkinson; Störungen des Zentralnervensystems, insbesondere Gedächtnisstörungen, die durch Einwirkung psychotroper Substanzen verursacht wurden, insbesondere Intoxikationen mit solchen Substanzen; Vergiftungen durch Nervengifte oder Kampfstoffe (insbesondere phosphororganische Stoffe); Alkoholismus oder Nicotinabhängigkeit, Missbrauch anderer chemischer Substanzen; Behandlung zur Reduktion des Alkoholverlangens oder zur Reduktion des Nicotinverlangens.

Zur Behandlung von Personen (oder auch Tieren), die an einer der genannten Krankheiten leiden oder eines der genannten Symptome aufweisen oder die aus anderen Gründen einer Behandlung mit einem zentral wirksamen cholinergen Wirkstoff bedürfen, wird der zu behandelnden Person (oder dem zu behandelnden Tier) eine therapeutisch wirksame Dosis des Wirkstoffs Desoxypeganin (und/oder eines der oben erwähnten Salze und Derivate) in Form eines filmförmigen Arzneimittel oral verabreicht, wie oben beschrieben.

Hierzu wird die filmförmige Zubereitung in den Mundraum (buccal, sublingual) eingebracht und, im Falle von mucoadhäsiven Filmen, auf die buccale Schleimhaut aufgeklebt. Auch andere Bereiche der Mundschleimhaut (z. B. Gaumen, sublingual, gingival) kommen als Applikationsstellen in Betracht. Die Applikation wird so oft als erforderlich wiederholt, beispielsweise in Intervallen von vorzugsweise 1 bis 6 h. Die Tagesdosis an Desoxypeganin, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes (und/oder Desoxypeganin-Derivate(n)), liegt im allgemeinen im Bereich von 50 bis 750 mg.

Eine erfindungsgemäße filmförmige Zubereitung kann beispielsweise mit der nachfolgenden Formulierung erhalten werden. Die Bestandteile werden unter Erwärmen in Wasser gelöst und die erhaltene Lösung wird auf eine glatte, inerte Unterlage (poliertes Stahlband) beschichtet. Nach Trocknen (ca. 25-80 °C) wird ein mucoadhäsiver Film erhalten, der von der Unterlage abgelöst und durch Stanzen in Flächeneinheiten von jeweils 5 cm<sup>2</sup> zerteilt werden kann.

**Beispiel**

Na-Carboxymethylcellulose	52	Gew.-%
Hydroxypropylmethylcellulose	17	Gew.-%
Desoxypeganin-Hydrochlorid	10	Gew.-%
Propandiol	5	Gew.-%
Polyvinylalkohol	13	Gew.-%
Menthol	3	Gew.-%

### Ansprüche

1. Oral verabreichbares, den Wirkstoff Desoxypeganin oder/und ein Desoxypeganin-Derivat enthaltendes filmförmiges Arzneimittel.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es ein pharmazeutisch akzeptables Salz des Desoxypeganins oder/und ein pharmazeutisch akzeptables Salz eines Derivats des Desoxypeganins enthält, wobei Desoxypeganin-Hydrochlorid und Desoxypeganin-Hydrobromid als Salze bevorzugt verwendet werden.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es zur transmucosalen, insbesondere buccalen, Verabreichung des/der enthaltenen Wirkstoffe(s) geeignet ist.
4. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine polymerhaltige Schicht aufweist, die als Wirkstoffreservoir dient und den/die Wirkstoff(e) enthält, wobei der Polymeranteil 10 bis 90 %, vorzugsweise 20 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 60 Gew.-% beträgt.
5. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es einen zwei-, drei- oder mehrschichtigen Aufbau aufweist, wobei mindestens eine Schicht einen Wirkstoff enthält, der aus der Desoxypeganin, Desoxypeganin-Derivate und Salze der genannten Stoffe umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

6. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffgehalt 0,5 bis 40 Gew.-% beträgt, vorzugsweise 5 bis 30 Gew.-%.

7. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass seine gesamte Dicke 0,05 bis 3 mm, vorzugsweise 0,1 bis 1 mm, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 mm beträgt.

8. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es mucoadhäsiv ist oder zumindest eine mucoadhäsive Oberfläche aufweist.

9. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, löslich ist, wobei bevorzugt wird, dass die Auflösung innerhalb von 1 s bis 5 min, besonders bevorzugt innerhalb von 3 bis 30 s, erfolgt.

10. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, schnell zerfällt, vorzugsweise innerhalb von 1 s bis 5 min, besonders bevorzugt innerhalb von 3 bis 30 s.

11. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, gelierbar oder quellfähig ist.

12. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Depot-Wirkung hat oder den/die Wirkstoff(e) zeitlich verzögert freisetzt, vorzugsweise über einen Zeitraum von bis zu 8 h, insbesondere bis zu 24 h.

13. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine schnell freisetzende wirkstoffhaltige Schicht und mindestens eine Schicht mit verzögerter Wirkstofffreisetzung aufweist.

14. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält, der nicht aus der Desoxypeganin, Desoxypeganin-Derivate und Salze der genannten Stoffe enthaltenden Gruppe ausgewählt ist.

15. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält.

16. Verwendung mindestens eines zentral wirksamen cholinergen Wirkstoffes, ausgewählt aus den in den Ansprüchen 1 und 2 genannten Wirkstoffen, zur Herstellung eines oralen, filmförmigen Arzneimittels zur Verabreichung des/der genannten Wirkstoffe(s) zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen, die durch einen Mangel an Acetylcholin verursacht sind oder bei denen ein solcher Mangel auftritt, sowie zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein Mangel von endogenen Aminen auftritt und/oder die durch eine Hemmung der Monoaminoxidase günstig beeinflusst werden können.

17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte filmförmige Arzneimittel ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 15 ist.

18. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit oder dadurch verursachter Symptome verwendet wird.



19. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, Schizophrenie oder manischer Störungen verwendet wird.

20. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung des chronischen Müdigkeitssyndroms oder von Schlafstörungen verwendet wird.

21. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung des Alkohol-Abusus oder zur Behandlung des Nicotin-Abusus verwendet wird.

22. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Therapie des Missbrauchs chemischer Substanzen, insbesondere psychotroper Substanzen, oder der Abhängigkeit von solchen Substanzen, verwendet wird.

23. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur prophylaktischen Behandlung gegen Vergiftungen durch phosphororganische Cholinesterase-Hemmer verwendet wird.

24. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems, insbesondere Gedächtnisstörungen, die durch Einwirkung psychotroper Substanzen verursacht wurden, verwendet wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/012606

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/519 A61K9/00 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/48579 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG; HILLE, THOMAS; DEURER, LOTHAR) 24 August 2000 (2000-08-24) claims 1,14	
A	WO 00/48600 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG; ASMUSSEN, BODO; HILLE, THOMAS; HOFFMA) 24 August 2000 (2000-08-24) claims 1,4,7	
A	SADIKOVA ET AL: "Deoxypeganine injection solution" HCAPLUS, XX, XX, vol. 121, no. 8, 22 August 1994 (1994-08-22), XP002140386 abstract	
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2005

Date of mailing of the international search report

14/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beranová, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012606

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KEUNG W M: "Monoamine oxidase inhibitors"  EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS,  vol. 12, no. 12,  1 December 2002 (2002-12-01), pages  1813-1829, XP002319707  page 1821, paragraph 3.2</p>	
A	<p>EP 0 386 960 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY)  12 September 1990 (1990-09-12)  claim 1</p>	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012606

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0048579	A	24-08-2000	DE 19906977 C1 AU 3551900 A WO 0048579 A1 EP 1152751 A1 JP 2002537244 T US 6558696 B1	15-06-2000 04-09-2000 24-08-2000 14-11-2001 05-11-2002 06-05-2003
WO 0048600	A	24-08-2000	DE 19906974 A1 AU 2907800 A WO 0048600 A1 EP 1154776 A1 JP 2002537257 T US 6627631 B1	31-08-2000 04-09-2000 24-08-2000 21-11-2001 05-11-2002 30-09-2003
EP 0386960	A	12-09-1990	GB 2229443 A AU 632539 B2 AU 5076990 A CA 2011423 A1 EP 0386960 A2 JP 2300114 A NO 901048 A	26-09-1990 07-01-1993 20-09-1990 07-09-1990 12-09-1990 12-12-1990 10-09-1990

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012606

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/519 A61K9/00 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00/48579 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG; HILLE, THOMAS; DEURER, LOTHAR) 24. August 2000 (2000-08-24) Ansprüche 1,14	
A	WO 00/48600 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG; ASMUSSEN, BODO; HILLE, THOMAS; HOFFMA) 24. August 2000 (2000-08-24) Ansprüche 1,4,7	
A	SADIKOVA ET AL: "Deoxypeganine injection solution" HCAPLUS, XX, XX, Bd. 121, Nr. 8, 22. August 1994 (1994-08-22), XP002140386 Zusammenfassung	

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*a\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. März 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/03/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beranová, P

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/012606

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KEUNG W M: "Monoamine oxidase inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, Bd. 12, Nr. 12, 1. Dezember 2002 (2002-12-01), Seiten 1813-1829, XP002319707 Seite 1821, Absatz 3.2 -----	
A	EP 0 386 960 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 12. September 1990 (1990-09-12) Anspruch 1 -----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012606

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0048579	A	24-08-2000	DE 19906977 C1 15-06-2000
			AU 3551900 A 04-09-2000
			WO 0048579 A1 24-08-2000
			EP 1152751 A1 14-11-2001
			JP 2002537244 T 05-11-2002
			US 6558696 B1 06-05-2003
WO 0048600	A	24-08-2000	DE 19906974 A1 31-08-2000
			AU 2907800 A 04-09-2000
			WO 0048600 A1 24-08-2000
			EP 1154776 A1 21-11-2001
			JP 2002537257 T 05-11-2002
			US 6627631 B1 30-09-2003
EP 0386960	A	12-09-1990	GB 2229443 A 26-09-1990
			AU 632539 B2 07-01-1993
			AU 5076990 A 20-09-1990
			CA 2011423 A1 07-09-1990
			EP 0386960 A2 12-09-1990
			JP 2300114 A 12-12-1990
			NO 901048 A 10-09-1990